

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

^{99m}Tc -Uptake als quantitativer Parameter der Schilddrüsenszintigraphie: Hat sich der
Normbereich geändert?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Stellbaum, Constantin Matthias

2019

Dekan: Professor I. B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2.Berichterstatter: Professor Dr. M. Eichner

Tag der Disputation: 19.11.2019

Für meine Zwillinge
Lilly & Mathilda Stellbaum

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Dekan: Professor I. B. Autenrieth..... | 2 |
| 1.Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares..... | 2 |
| 2.Berichterstatter: Professor Dr. M. Eichner | 2 |
| Tag der Disputation: 19.11.2019 | 2 |
| Für meine Zwillinge..... | 3 |
| Lilly & Mathilda Stellbaum..... | 3 |
| Inhaltsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 1 Einleitung | 8 |
| 1.1 Anatomie/Physiologie der Schilddrüse / Bedeutung im Körper | 8 |
| 1.2 Schilddrüsenszintigraphie..... | 10 |
| 1.3 TcTU | 11 |
| 1.4 RIU | 12 |
| 1.5 Iodversorgung in Deutschland | 13 |
| 2 Fragestellung: | 16 |
| 2.1 Hypothese 1: | 16 |
| 2.2 Hypothese 2: | 16 |
| 2.3 Hypothese 3: | 16 |
| 2.4 Frage 1 | 16 |
| 2.5 Frage 2 | 16 |
| 3 Material und Methodik | 17 |
| 3.1 Vorgehensweise | 17 |
| 3.2 Statistische Auswertung | 22 |
| 4 Ergebnisse..... | 25 |
| 4.1 Patientengruppe I (euthyreot) | 25 |
| 4.1.1 TcTU | 25 |
| 4.2 Patientengruppe II (hyperthyreot)..... | 27 |
| 4.2.1 TcTU | 27 |
| 4.3 TcTU Patientengruppe I vs.II | 29 |
| 4.3.1 RIU | 30 |
| 4.3.2 TcTU/ RIU | 31 |
| 4.4 Nebenfragestellungen | 33 |
| 4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse | 35 |
| 5 Diskussion | 36 |

| | | |
|-----|---|----|
| 5.1 | TcTU | 37 |
| 5.2 | RIU | 39 |
| 5.3 | Auswirkung von Medikation und Autonomieform auf den TcTU..... | 41 |
| 5.4 | Praktische Relevanz der Studie | 42 |
| 5.5 | Limitationen | 43 |
| 6 | Zusammenfassung | 45 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 47 |
| 8 | Erklärung zum Eigenanteil..... | 53 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis..... | 54 |
| 10 | Tabellenverzeichnis..... | 54 |
| 11 | Danksagung | 55 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|--------------------------|---|--|
| ^{123}I | - | Iod-123 |
| ^{131}I | - | Iod-131 |
| ^{131}I - NaI | - | Iod 131 Natriumiodid |
| $^{99\text{m}}\text{Tc}$ | - | metastabiles Technetium-99 |
| Akt. | - | Aktivität |
| Degs 1 | - | Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland |
| DIT | - | Diiodtyrosin |
| DONALD-St. | | Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Studie |
| ft3 | - | frei im Blut zirkul. Triiodthyronin |
| ft4 | - | frei im Blut zirkul. Tetraiodthyronin |
| keV | - | Kiloelektronenvolt |
| Krea | - | Kreatinin in mg/dl |
| Krea | - | Kreatinin |
| max. | - | maximum |
| MBq | - | Megabecquerel |
| MFA | - | Multifokale Autonomie |
| mGy | - | milli Gray |
| min. | - | minimum |
| MIT | - | Monoiodtyrosin |
| mU/l | - | milli Units (internat. Einheiten) pro Liter |
| Na- K-ATPase | - | Natrium-Kalium-ATPase |
| NIS | - | Natrium-Iodid-Symporter |
| RIU | - | Radio-Iod-Uptake |
| ROI-Technik | - | region of interest Technik |
| T3 | - | Triiodthyronin |
| T4 | - | Tetraiodthyronin |
| TcTU | - | Technetium-Thyreoidea-Uptake |
| TPO | - | Thyreoperoxidase |
| TPO-AK | - | Thyreoperoxidase Antikörper |

| | | |
|----------|---|---------------------------------|
| TRH | - | Thyrotropin Releasing Hormone |
| TSH | - | Thyreidea stimulierendes Hormon |
| TSH-R-AK | - | TSH-Rezeptor-Antikörper |
| UFA | - | Unifokale Autonomie |
| WHO | - | World Health Organisation |
| µg /d | - | Mikrogramm pro Tag |
| µg /dl | - | Mikrogramm pro Deziliter |
| µg /l | - | Mikrogramm pro Liter |

1 Einleitung

1.1 *Anatomie/Physiologie der Schilddrüse / Bedeutung im Körper*

Die Schilddrüse ist eine schmetterlingsförmige endokrine Drüse, [1] die sich von vorne gesehen auf Höhe des 2.-4. Trachealknorpels seitlich an die Trachea anlagert. Ihr Volumen beträgt bei Frauen bis 18 ml und bei Männern bis 25 ml. [2] [3] Das Gewicht einer gesunden Drüse liegt bei 20-25 g. [4]

Mikroskopisch weist die Schilddrüse eine läppchenartige Struktur mit vielen Follikeln auf, die mit einem einschichtigen Epithel ausgekleidet sind. Im Inneren der Follikel befindet sich eine durchsichtige Flüssigkeit, die aus Glykoproteinen besteht und Kolloid genannt wird. Eines der Glykoproteine ist das Thyreoglobulin, welches die nicht iodinierten Vorstufen von Triiodthyronin und Thyroxin in seiner Peptidkette enthält.

Die Synthese des Thyreoglobulins findet im rauen endoplasmatischen Retikulum der Follikelepithelzellen statt. Es gelangt über den Golgi-Apparat ins Follikellumen. [5]

Die Schilddrüse produziert die Hormone T₃ (Triiodthyronin) und T₄ (Tetraiodthyronin), die abhängig vom TSH-Spiegel (Thyreostimulierendes Hormon aus der Hypophyse) aus dem Thyreoglobulin freigesetzt und in das Blut abgegeben werden.[6]

Das für die Hormonsynthese benötigte Iod ist in Brot oder anderen Lebensmitteln wie Fisch oder Seetang enthalten und wird oral aufgenommen. So gelangt es als Nahrungsbrei in den Magen-Darm-Trakt, wo es resorbiert wird und auf dem Blutweg die Schilddrüse erreicht.

Die Thyreozyten der Schilddrüse nehmen Iodid-Ionen über einen zur Familie der SLC5A gehörenden Carrier, den Natrium-Iodid-Symporter (NIS) auf. Dieser Vorgang wird als Iodination bezeichnet. Der NIS liegt auf der basolateralen Seite der Thyreozyten und transportiert Iodid, aber auch andere negativ geladene Ionen wie z.B. ^{99m}Tc-Per technetat aktiv in die Zelle. Der dafür erforderliche elektrochemische Gradient wird von der Na-K-ATPase bereitgestellt. [7]

Das im Thyreozyten befindliche Iodid gelangt im Austausch mit Chloridionen über Pendrin und einen noch nicht identifizierten Kanal in das Follikellumen. Dort wird das Iodid oxidiert. Dieser Prozess wird von der Thyreoperoxidase (TPO) katalysiert und

benötigt Wasserstoffperoxid. Des Weiteren katalysiert TPO die sogenannte Iodisation, bei der die im Thyreoglobulin befindlichen Tyrosylreste iodiert werden. Es entstehen hierbei Monoiodtyrosin (MIT) und Diiodtyrosin (DIT). Durch Kopplung von MIT und DIT entsteht Triiodthyronin und bei Kopplung von zwei DIT Tetraiodthyronin. [8]

Diese bleiben weiterhin an Thyreoglobulin gebunden und können auf diese Weise, obwohl es sich um lipophile Hormone handelt, im Follikellumen gespeichert werden. Dies ist deshalb bemerkenswert, weil eine Speicherung von lipophilen Hormonen im menschlichen Organismus nicht üblich ist. [9]

Bei erniedrigten Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut wird über einen Feedback-Mechanismus mittels TRH und TSH die Schilddrüse zur weiteren Abgabe von Hormonen stimuliert. TSH bindet an den sich basal an der Follikelepithelzelle befindlichen TSH-Rezeptor, wodurch eine Ausschüttung von Triiodthyronin (T3) und Tetraiodthyronin (T4) ausgelöst wird. Diese erfolgt, indem Thyreoglobulin aus dem Follikellumen durch Endozytose wieder von den Thyreozyten aufgenommen und anschließend durch lysosomale Vorgänge gespalten wird, so dass T3 und T4 frei verfügbar werden. Im Blut werden sie dann an Plasmaproteine gebunden und zu den peripheren Organen transportiert.

Parafollikulär befinden sich außerdem die Kalzitoning produzierenden C-Zellen, die bei einem erhöhten Calciumspiegel im Blut die Osteoklasten hemmen, um einer weiteren Mobilisation des Calciums aus dem Knochen mit nachfolgend weiterer Erhöhung des Calciumspiegels im Blut entgegenzuwirken. [10]

1.2 Schilddrüsenszintigraphie

Die Schilddrüsenszintigraphie ist ein bildgebendes diagnostisches Verfahren, mit welchem Größe, Lage, Form und stoffwechselaktive Bereiche der Schilddrüse bestimmt und sichtbar gemacht werden können. Mit ihr lassen sich insbesondere funktionell autonome Bereiche nachweisen.[2, 11]

Dem Patienten wird hierbei ein Radiopharmakon, welches von der Schilddrüse aufgenommen werden kann, venös appliziert. Hierzu stehen je nach Indikation drei Pharmaka zur Auswahl:

^{99m}Tc (Pertechnetat),

^{123}I (Natriumiodid)

^{131}I (Natriumiodid)

Nach Applikation reichern sich die Pharmaka in der Schilddrüse an und können dann mittels einer Messsonde oder Gammakamera nachgewiesen werden. Der hierbei gemessene sog. Uptake gibt den prozentualen Anteil der applizierten Menge des Pharmakons an, der von der Schilddrüse aufgenommen worden ist und wird unter 1.3 noch näher erläutert.

^{99m}Tc -Pertechnetat eignet sich zur Szintigraphie, da es über den gleichen Transporter (Natrium-Iodid-Symporter: NIS) wie Iod von den Thyreozyten aufgenommen wird und der in der Szintigraphie bestimmte ^{99m}Tc -Uptake somit ein Maß für die Iodidanraffung der Schilddrüse ist.

Andererseits wird es im Gegensatz zu Iod jedoch nicht in der Schilddrüse gespeichert bzw. zur Synthese von Schilddrüsenhormonen genutzt und verlässt daher nach kurzer Zeit das Organ wieder, während das in organische Verbindungen eingebaute Iod bis zur Hormonausschüttung in der Schilddrüse verbleibt. [12]

Die Aufnahme von Iod und Pertechnetat wird bei einer gesunden Schilddrüse durch den intrathyreoidalen Iodgehalt und TSH reguliert. [13]

Ein praktischer Vorteil von ^{99m}Tc -Pertechnetat gegenüber Iod besteht in seiner besseren Verfügbarkeit, da es als Generatorprodukt einfach vor Ort gewonnen werden kann. [12]

Dazu führt es zu einer geringeren Strahlenbelastung für Schilddrüse und Gonaden.

Es ist preisgünstig und ermöglicht eine kurze Untersuchungszeit. Hauptnachteil ist die quantitativ geringere Aufnahme infolge des fehlenden Trappings, die einen geringeren Bildkontrast bewirkt. [14]

1.3 TcTU

Als ^{99m}Tc -Uptake oder ^{99m}Tc -Thyreidea-Uptake (TcTU) wird analog dem Radio-Iod-Uptake (RIU) ein Parameter bezeichnet, der den Anteil der verabreichten Aktivität von ^{99m}Tc -Pertechnetat angibt, der von der Schilddrüse aufgenommen wird. Im Gegensatz zum RIU wird er nicht anhand einer Sondenmessung, sondern durch quantitative Auswertung der aufgezeichneten Schilddrüsenszintigrafie bestimmt. Hierzu wird 15-20 Minuten post injectionem mithilfe einer Gammakamera ein Szintigramm der Schilddrüse aufgezeichnet, aus dem mittels ROI-Technik (region of interest) nach folgender Formel der TcTU in % der applizierten Radioaktivitätsmenge ermittelt wird. [15]

$$TcTU = 100 \times \frac{\text{Akt. in der Schilddrüse} - \text{flächennormierte Untergrundaktivität}}{\text{Injizierte Aktivität}}$$

Der TcTU-Wert variiert bei euthyreoten Patienten zwischen 0,5% und 2%. [11, 16]

Ein erhöhter ^{99m}Tc -Uptake kann bei einem Morbus Basedow, einer disseminierten oder fokalen funktionellen Autonomie oder bei starkem Iodmangel, Störungen der intrathyreoidalen Iodverwertung und thyreostatischer Therapie gemessen werden. Erniedrigte Uptake-Werte kommen nach einer Iodkontamination (z.B. durch Röntgenkontrastmittel, iodhaltige Medikamente, Desinfektionsmittel) sowie nach Einnahme bestimmter Medikamente wie Perchlorat, Therapie mit Schilddrüsenhormonen, im Rahmen einer Autoimmunthyreoiditis oder subakuter Thyreoiditis de Quervain vor. [17]

1.4 RIU

Als Radioioduptake bezeichnet man den Anteil des applizierten Radioiods, der zu einem bestimmten Zeitpunkt von der Schilddrüse aufgenommen wurde. Er wird in Prozent der zugeführten Menge Radioiod angegeben. Der Radioioduptake wird üblicherweise vor einer Radioiodtherapie mit Hilfe des Radioiodtests bestimmt, um die zur Therapie erforderliche Menge an radioaktivem Iod abschätzen zu können.

Man macht sich den Umstand zunutze, dass das radioaktive Iod, ebenso wie herkömmliches Iod, über den NIS in die Schilddrüsenzellen aufgenommen wird.

Dort gelangt es in den Schilddrüsenstoffwechsel und wird zur Hormonsynthese verwendet. Je nach Schilddrüsenerkrankung sind RIU-Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten sinnvoll, mit Hilfe derer sich die Radioiodkinetik erfassen lässt.

Üblich sind Messungen 2-4 und 24 Stunden nach Applikation.

Zu Beginn des Messzeitraumes werden niedrige RIU-Werte gemessen, welche nach ca. 20-24 Stunden einen maximalen Wert erreicht haben. Anschließend erfolgt ein exponentieller Abfall des RIU, der sich mit der effektiven Halbwertszeit beschreiben lässt. [18] [19]

Der Radioioduptake in % berechnet sich nach folgender Formel:

$$RIU = 100 \times \frac{\text{zerfallskorr. Akt. über der Schilddrüse} - \text{Akt. über dem Hintergrund}}{\text{applizierte Aktivität}}$$

1.5 Iodversorgung in Deutschland

Deutschland galt lange Zeit als Iodmangelgebiet. Während andere Länder wie Schweiz (1922/1924), USA (1923), Schweden (1930), Finnland und Österreich (1948) und die ehemalige Tschechoslowakei (1949) schon frühzeitig damit anfangen, iodiertes Speisesalz zu verwenden, wurde in Deutschland erst in den 1980er-Jahren schrittweise für eine Verbesserung der Iodversorgung gesorgt. [2] [20]

Um die Iodversorgung beurteilen zu können, wird die individuelle Iodausscheidung im Urin gemessen, da fast das gesamte absorbierte Iod renal ausgeschieden wird. Der Iodspiegel im Urin ist hierbei ein guter Indikator für die Iodaufnahme des Vortages. Da jedoch der Iodspiegel im Urin einer Person täglich variieren kann, sollten die erhobenen Daten über die Iodausscheidung nur zur Erstellung einer bevölkerungsbasierten Schätzung dienen. Die WHO empfiehlt Urin eines Probanden über 24 Stunden zu sammeln und daraus den Iodgehalt unter Berücksichtigung der individuellen Kreatininausscheidung sowie Alter und Geschlecht zu ermitteln. Messungen des Iodgehalts im Spontanurin werden nicht empfohlen, da der Hydratationsstatus des Probanden einen erheblichen Einfluss auf die gemessene Konzentration im Spontanurin haben kann. Die Iodurie wird in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin oder in $\mu\text{g/dL}$ angegeben.

Bei Werten ab $100 \mu\text{g/g}$ Kreatinin liegt kein Iodmangel vor. Werte von $50\text{--}100 \mu\text{g/g}$ Kreatinin werden als Iodmangel Grad I bezeichnet. Grad II liegt bei Werten von $25\text{--}50 \mu\text{g/g}$ Kreatinin und ein Grad III bei weniger als $25 \mu\text{g/g}$ Kreatinin vor. [2]

Bezogen auf die Iodkonzentration im Urin ist von einer normalen Iodversorgung bei einem Medianwert von $10,0\text{--}20,0 \mu\text{g/dL}$ auszugehen. Bei $5,0\text{--}9,9 \mu\text{g/dL}$ liegt ein milder, bei $2,0\text{--}4,9 \mu\text{g/dL}$ ein moderater und bei Werten unter $2,0 \mu\text{g/dL}$ ein schwerer Iodmangel vor. [2] [20]

Bei der Beurteilung der Messwerte sollten bestimmte Lebenssituationen wie Schwangerschaft oder erhöhte Nahrungszufuhr mit stark Iod haltigen Lebensmitteln beachtet werden, die zu erhöhten Iodwerten im Urin führen können. Auch die Variabilität der ausgeschiedenen Iodmenge im Tagesverlauf sollte berücksichtigt werden.

Ein 1996 vom Bundesministerium für Gesundheit veranlassstes Iodmonitoring für ganz Deutschland ergab Werte, die für einen milden Iodmangel sprechen. In

Thüringen, Berlin und Göttingen konnte in Studien gezeigt werden, dass besonders die Iodversorgung während der Schwangerschaft und Stillzeit als unzureichend angesehen werden muss. [25] [26] [27] [28]

In Mecklenburg-Vorpommern und Thüringen konnte im Zusammenhang mit der „Greifswalder Studie“ eine Verbesserung der Iodversorgung bei Schülern in den Jahren 1994, 1998 und 2000 beobachtet werden. [2] [29] [30]

Remer et al. [31] veröffentlichten 2006 eine Studie, in der 1046 deutschen Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren Urinproben entnommen wurden. Der untersuchte Zeitraum umfasste die Jahre 1996 bis 2003. Der Studie ist zu entnehmen, dass es zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Iodversorgung gekommen war.

Johner et al. [32] veröffentlichten ebenfalls eine Studie, in der die Jodausscheidung von deutschen Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren untersucht wurde. Sie bezogen ihre Daten aus der DONALD-Studie und stellten fest, dass der Median der Iodausscheidung im Zeitraum von 2004-2009 zwischen 80,4 und 90,4 µg /g Kreatinin lag. [33]

In einer vom Robert-Koch Institut durchgeführten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (Degs 1) wurden im Zeitraum von 2008 bis 2011 ebenfalls Daten über die Iodversorgung der deutschen Bevölkerung erhoben. Hierbei lag der Median für die Iodzufuhr bei Männern bei 125,9 µg /d und bei Frauen bei 125,3 µg/d. Diese Werte mussten geschätzt werden, da die Iodzufuhr mittels des Iod/Kreatinin Quotienten aus dem Urin ermittelt worden ist. Hierbei ist zu bedenken, dass 90% des Iods renal und 10% faecal bzw. über den Schweiß ausgeschieden werden. Demnach war es erforderlich, diese nicht erfassten 10% zu der Iodtagesausscheidung im Urin zu addieren, was zu einer Schätzung der Gesamtwerte führte. Die Schlussfolgerung lautete, dass die aktuelle Iodversorgung in Deutschland zwar nur im mittleren bis unteren Bereich der von der World Health Organisation (WHO) geforderten Grenzen von 100-200 µg /d für einen Erwachsenen liege, jedoch als ausreichend angesehen werden darf. [34]

Maria Andersson et al. [35] gaben 2012 für Deutschland ebenfalls eine adäquate Iodversorgung an, da die Iodkonzentration im Harn im Bereich zwischen 100-199 µg /l lag.

Nach Zusammenschau der aufgeführten Studien scheint es demnach bis 2003 eine Verbesserung der Iodversorgung in Deutschland gegeben zu haben. In den

Folgejahren bis 2012 wird von unterschiedlichen Autoren von einer überwiegend adäquaten bzw. ausreichenden Iodversorgung der deutschen Bevölkerung berichtet, wobei es für besondere Lebenssituationen wie Schwangerschaft und Stillperiode noch leichte Ioddefizite gebe. Das Bundesamt für Ernährung und Landwirtschaft stellt fest, dass Deutschland zwar gemäß den von der WHO geforderten Referenzwerten als ein Land mit flächendeckend weitgehend ausreichender Iodversorgung anzusehen ist, die bereits erfolgten Iodprophylaxemaßnahmen jedoch streng weitergeführt werden sollten. Diese finden in Form der Iodierung des Speisesalzes, Beimengung von Iod in Futtermittel für Nutztiere und Verwendung von jodiertem Salz in der industriellen Herstellung von Lebensmitteln statt. Es kann daher vermutet werden, dass sich die bis 2003 erfolgte Verbesserung der Iodversorgung auch bis 2013 fortgesetzt hat.

2 Fragestellung:

Die in den letzten Jahrzehnten aufgetretenen Änderungen der Iodversorgung lassen annehmen, dass sich auch die im Rahmen der Schilddrüsenszintigraphie gemessenen TcTU-Werte verändert haben und damit auch der Normalbereich überprüft werden sollte.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, zu untersuchen, ob eine solche Änderung im Verlauf der Jahre 2004-2013 tatsächlich eingetreten ist und eine neue Definition des TcTU-Referenzbereichs erforderlich macht.

Hierzu sollten folgende Hypothesen geprüft werden:

2.1 Hypothese 1:

Im Zeitraum 2004-2013 ist es infolge der verbesserten Iodversorgung sowohl bei euthyreoten Patienten als auch bei hyperthyreoten Patienten mit funktioneller Autonomie zu einer Abnahme der TcTU-Werte gekommen.

2.2 Hypothese 2:

Im selben Zeitraum trat bei den hyperthyreoten Patienten mit funktioneller Autonomie auch eine entsprechende Veränderung des maximalen Radioiod-Uptakes auf.

2.3 Hypothese 3:

Im betrachteten Zeitraum blieb die Ratio TcTU/ RIU konstant.

Zusätzlich sollten folgende Nebenfragestellungen beantwortet werden:

2.4 Frage 1

Führte bei hyperthyreoten Patienten eine Thyreostase zu erhöhten TcTU-Werten?

2.5 Frage 2

Weisen hyperthyreote Patienten mit einer unifokalen funktionellen Autonomie höhere TcTU-Werte als hyperthyreote Patienten mit einer multifokalen funktionellen Autonomie auf?

3 Material und Methodik

3.1 Vorgehensweise

Um die oben genannten Fragen zu beantworten, erfolgte eine retrospektive Analyse der Schilddrüsenszintigramme von euthyreoten (Gruppe I) und hyperthyreoten Patienten ohne (Gruppe II und Untergruppe IIa) bzw. mit einer thyreostatischen Medikation (Gruppe III), die in der Abteilung für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Tübingen im Zeitraum von 2004-2013 aufgezeichnet worden waren.

Hierzu wurde über das Radiologie-Informationssystem „iSOFT“ (iSOFT Health GmbH, Am Exerzierplatz 14, 68167 Mannheim / Version 31.1.8635.3) eine Liste mit all denjenigen Patienten erstellt, die im o.g. Zeitraum eine Schilddrüsenszintigrafie erhalten hatten. Zur Akquise der Patienten für Gruppe I war nach dem Schlüsselwort „benigne Neuvorstellung“ gesucht worden.

Um Patienten für die Gruppen II, IIa und III zu identifizieren, wurde die Datenbank nach dem Schlüsselwort „benigne-radio-iod-test-tc-szinti“ abgefragt.

Nach computergestützter Vorauswahl wurden die erforderlichen patientenbezogenen Informationen mittels der Software „SAP“ (SAP, 15 Wayside Road, Burlington, MA 01803, USA / Version 7200.2.6.1064) und Einsicht in die digitalen Arztbriefe oder bei länger zurückliegenden Untersuchungen nach Anforderung der Papierakte aus dem Zentralarchiv der Nuklearmedizin in einer eigens dafür angelegten Tabelle gesammelt. Diese wurde mit Hilfe der Software Excel 2013 (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA) erstellt. Die definitive Zuordnung zu den Gruppen I, II, IIa und III erfolgte unter Anwendung der unten aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Auswahl der Patienten von Gruppe I erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

Einschlusskriterien:

- gesicherte Euthyreose (Serum-TSH zwischen 0,4 und 4,4 mU/l)
- Vorliegen einer Schilddrüsenszintigraphie mit Bestimmung des TcTU in der Abteilung Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Tübingen

Ausschlusskriterien:

- Einnahme Schilddrüsen-wirksamer Medikamente
- Z.n. Iod-Belastung während der letzten 3 Monate
- Z.n. nach Schilddrüse-Operation
- Z.n. Radioiodbehandlung
- Schilddrüsen-Fehlfunktion in der Anamnese
- Hinweise auf eine frühere oder aktuelle immunogene Schilddrüsenerkrankung (TPO-Antikörper / TSH-Rezeptor-Antikörper negativ oder im Referenzbereich)

Auswahl der Patienten von Gruppe II:

Einschlusskriterien:

- Hyperthyreose mit supprimiertem TSH ($< 0,1$ mU/l, freie Hormone erhöht oder im Normbereich)
- Vorliegen einer Schilddrüsenszintigraphie mit Bestimmung des TcTU in der Abteilung Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Tübingen
- geplante Radioiodbehandlung

Ausschlusskriterien:

- Einnahme Schilddrüsen-wirksamer Medikamente während der letzten 4 Wochen vor der Szintigraphie
- Z.n. Iod-Belastung während der letzten 3 Monate
- Z.n. nach Schilddrüsenoperation
- Z.n. Radioiodbehandlung
- Hinweise auf eine frühere oder aktuelle immunogene Schilddrüsenerkrankung (TPO-Antikörper / TSH-Rezeptor-Antikörper negativ oder im Referenzbereich)

Aus den Patienten der Gruppe II wurde eine Untergruppe IIa gebildet, die nur hyperthyreote Patienten mit einer uni- oder multifokalen Autonomie umfasste.

Einschlusskriterien:

-wie Gruppe II

Ausschlusskriterien:

-wie Gruppe II, dazu: disseminierte Autonomie

Auswahl der Patienten von Gruppe III:

Einschlusskriterien:

- Hyperthyreose mit supprimiertem TSH ($< 0,1$ mU/l, freie Hormone erhöht oder im Normbereich)
- Vorliegen einer Schilddrüsenszintigraphie mit Bestimmung des TcTU in der Abteilung Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Tübingen
- geplante Radioiodbehandlung
- Einnahme von Thyreostatika in den letzten 4 Wochen vor der Szintigraphie

Ausschlusskriterien:

- Z.n. nach Schilddrüsenoperation
- Z.n. Radioiodbehandlung
- Schilddrüsen-Fehlfunktion in der Anamnese
- Hinweise auf eine frühere oder aktuelle immunogene Schilddrüsenerkrankung (TPO-Antikörper/ TSH-Rezeptor Antikörper negativ oder im Referenzbereich)

Die Auswahl der Patienten erfolgte aus dem Gesamtkollektiv aller.

Die erstellte Tabelle enthält folgende Parameter:

Tabelle 1: Für die Auswertung erfasste Parameter mit Erklärung.

| Parameter | Erklärung |
|---|--|
| Pat. ID | Patienten Identifikationsnummer |
| Datum der Aufnahme | Datum der Vorstellung in der Ambulanz |
| TSH | TSH- Wert in mU/l Referenzbereich 0,4-4 mU/l |
| ft3 | ft3-Wert in pmol/l Referenzbereich 3,3-8,2 pmol/l |
| ft4 | ft4-Wert in pmol/l Referenzbereich 10-25 pmol/l |
| TPO-AK | TPO-Antikörper in IU/ml bei <100 IU/ml= negativ |
| TSH-R-AK | TSH-Rezeptor Antikörper in U/l bei <9 U/l= negativ |
| Kreatinin | Serum-Kreatinin in mg/dl je nach Geschlecht Referenzbereich zwischen 0,5 und 1,1 |
| TcTU | TcTU-Wert in % |
| RIU | RIU-Wert in % |
| Stoffwechsellage | Euthyreot=1 / Hyperthyreot=2 |
| Differenzierung der funktionellen Autonomie | Unifokale Autonomie=1 Multifokale Autonomie=2 Disseminierte Autonomie=3 |
| Medikamenteneinnahme | Unterteilung nach Medikament: L-T4=1 Thiamazol=2 Carbimazol=3 Propycil=4 |
| Vorherige Iodkontamination | Nein=0, Ja =1 |
| Schilddrüsenszintigraphie | Nein=0, Ja=1 |
| Radioiodtest | Nein=0, Ja=1 |

Tabelle 2 : Kurzübersicht über die Gruppen.

| Gruppe | Stoffwechsellage | Medikation | Autonomieform |
|--------|------------------|------------|---------------------------------|
| I | euthyreot | - | - |
| II | hyperthyreot | - | UFA/MFA/disseminierte Autonomie |
| Ila | hyperthyreot | - | UFA/MFA |
| III | hyperthyreot | + | UFA/MFA/disseminierte Autonomie |

Nach Anwendung der genannten Ausschlußkriterien blieben in der euthyreoten Patientengruppe I von anfänglich 370 Patienten noch 297 übrig, die in die Auswertung einbezogen werden konnten.

Bei der hyperthyreoten Patientengruppe blieben von ursprünglich 2155 Patienten noch 638 übrig, die in die Auswertung einbezogen wurden. 535 wurden der Gruppe II zugeordnet, von diesen wiederum 521 in die Untergruppe Ila aufgenommen werden. Auf die Gruppe III entfielen 103 Patienten.

3.2 Statistische Auswertung

Die deskriptive Statistik wurde mit Hilfe der Software JMP 11 (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina 27513, USA) durchgeführt.

Bei der statistischen Auswertung der Daten musste bedacht werden, dass es sich bei unseren Stichproben um unverbundene Stichproben handelt. Zur Wahl des geeigneten Testes ist es wichtig, die Werte zunächst auf ihre Normalverteilung hin zu prüfen. Auch die Art der Variablen (metrisch, ordinal oder nominal) ist von Bedeutung.

Die TcTU-Werte der euthyreoten Patientengruppe zeigten eine rechtsschiefe Verteilung. Bei der hyperthyreoten Patientengruppe war die Verteilung der TcTU-Werte wie auch der Quotienten TcTU/ RIU rechtsschief, während die RIU-Werte eine normale Verteilung aufwiesen. Bei TcTU und RIU handelt es sich um metrische Variable.

Zur graphischen Darstellung der TcTU-, RIU- und TcTU/RIU-Werte im zeitlichen Verlauf wurden multiple Box-Plots erstellt. Hierbei wird die Box nach Unten durch den Wert begrenzt, unter dem 25% der gemessenen Werte liegen, welcher als 1. Quartil bezeichnet wird. Nach Oben wird die Box durch das sogenannte 3. Quartil begrenzt, welcher den Wert darstellt, unter dem 75% der Werte liegen. Somit enthält die Box den Wertebereich in dem 50% der Werte liegen. Sie selbst wird durch einen waagerechten Strich, der den Median darstellt in zwei Bereiche unterteilt, die wiederum die Wertebereiche enthalten, in denen jeweils 25% der Werte liegen. Die Länge der Box wird als Interquartilabstand bezeichnet. Um Minima oder Maxima, sowie Ausreißer darzustellen werden sogenannte Whisker an die Box angefügt. Die Whisker erhält man nach Tukey, indem man den Interquartilabstand mit 1,5 multipliziert und an das obere und untere Ende der Box anfügt und mit einem waagerechten Strich begrenzt. Nun lassen sich die Minima und Maxima am jeweiligen Ende des Whiskers ablesen, sofern kein Ausreißer vorhanden ist. Sonst stellen die Ausreißer das jeweilige Minimum oder Maximum dar.

Mögliche Veränderungen konnten somit schnell erfasst werden. Die Verwendung der Mediane bot sich an, um Effekte durch Ausreißer, die aufgrund von Messfehlern, einer fälschlich eingeordneten Stoffwechsellage des Patienten oder unzureichender Patientendokumentation entstanden sein könnten, auszuschließen.

Um signifikante Änderungen von TcTU, TcTU/RIU und RIU im zeitlichen Verlauf festzustellen, wurden nach Spearman ein Korrelationskoeffizient und die Überschreitungswahrscheinlichkeit ermittelt.

Die Analyse nach Spearman ist ähnlich der Methode nach Pearson, wobei sie den Zusammenhang zwischen zwei metrischen Variablen zulässt, die nicht normal verteilt sein und nicht zwingend einen linearen Zusammenhang aufweisen müssen.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet nicht die Korrelation zwischen den Datenpunkten selbst, sondern zwischen ihren Rängen. [36] [37] [38]

Bei der Auswertung wurde jedem Tag, an dem die jeweiligen Parameter erhoben worden sind, ein Rang zugeordnet. Dieser wurde aus der Differenz Datum des Parametererhebungstages-01.01.2004 gebildet. Auch die erhobenen Parameter wurden aufsteigend einem Rang zugeordnet.

Somit konnte ein Korrelationskoeffizient errechnet werden, der den Zusammenhang zwischen dem Rang für den erhobenen Parameter und dem Rang für die Zeit beschreibt. Es ließ sich eine Aussage treffen, ob niedrige oder hohe Ränge für TcTU, TcTU/RIU und RIU besonders niedrigen oder hohen Rängen für die Zeit zuzuordnen waren.

Hierbei zeigt ein Korrelationskoeffizient von 1 einen positiven, von -1 einen negativen und von nahe 0 keinen Zusammenhang an.

P-Werte $>0,05$ wurden als statistisch nicht signifikant gewertet. Der P-Wert gibt hier Aufschluss darüber, ob sich die Korrelation signifikant von Null unterscheidet.

Beim Vergleich des TcTU euthyreoter mit dem TcTU hyperthyreoter Patienten über den gesamten Zeitraum ist zur Prüfung des Wertunterschiedes der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet worden.

Die Nebenfrage, ob eine Thyreostase bei der hyperthyreoten Patientengruppe zu höheren TcTU-Werten führt, wurde nach graphischer Darstellung in Box-Plots mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentestes untersucht.

Eine weitere Nebenfrage betraf die Relevanz der Autonomieform für den TcTU-Wert. Hier wurden Patienten mit multifokaler funktioneller Autonomie den Patienten mit unifokaler funktioneller Autonomie gegenübergestellt. Anschließend wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentestes auf signifikante Unterschiede untersucht.

Der Wilcoxon-Rangsummen-Test eignet sich bei den drei zuletzt genannten Fragestellungen, weil es sich bei den Patientenkollektiven um unverbundene

Stichproben handelt, die eine rechtsschiefe Verteilung aufweisen. Bei einem p-Wert von $< 0,05$ wurde von einem statistisch signifikanten Unterschied ausgegangen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengruppe I (euthyreot)

4.1.1 TcTU

Aus dem Zeitraum von 2004 bis 2013 konnten gemäß der o.g. Ein- und Ausschlusskriterien 297 Patienten in die Auswertung einbezogen werden.

Abbildung 1 zeigt die TcTU- Werte für jedes einzelne Jahr als Boxplot, die die Mediane enthalten, als auch Whisker anhand derer die Minima und Maxima abgelesen werden können, sofern keine Ausreißer vorhanden sind, die sonst das Minimum oder Maximum darstellen würden.

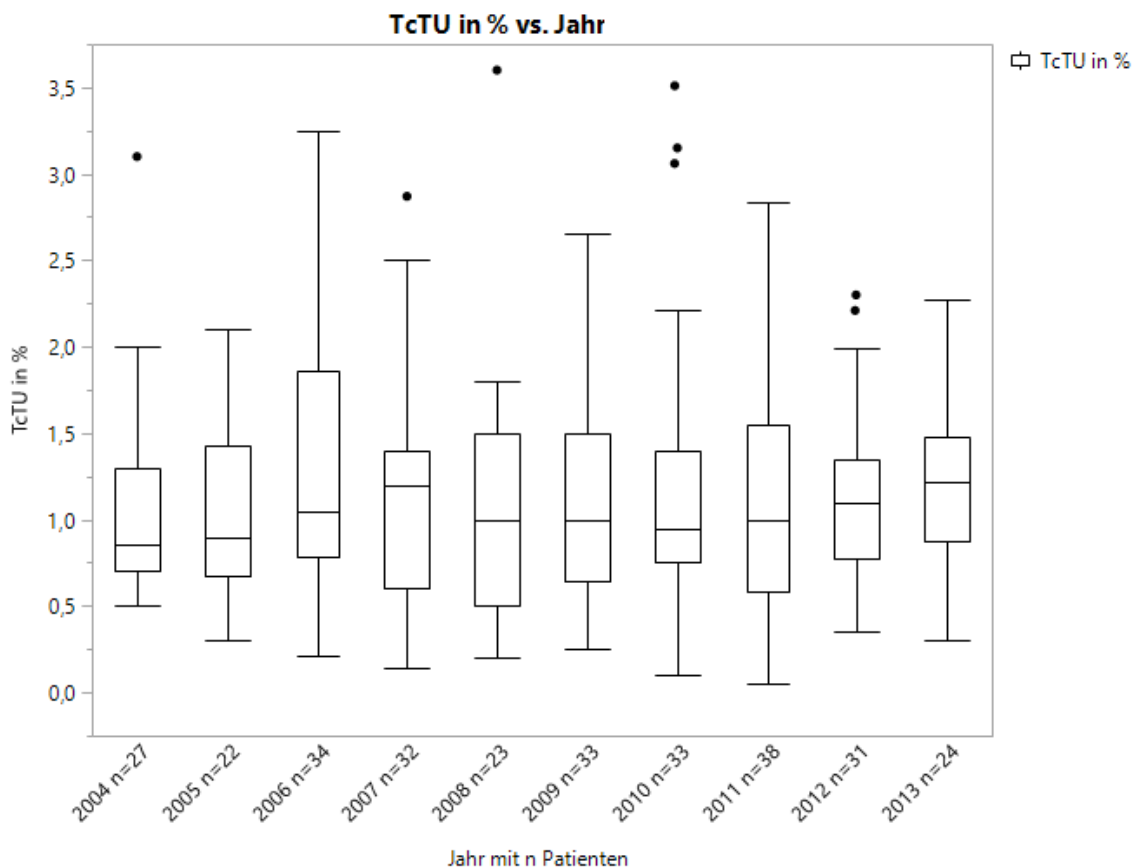


Abbildung 1: TcTU-Werte (Median und Bereich) euthyreoter Patienten (Gruppe I).

Die Mediane liegen zwischen 0,86% im Jahr 2004 und 1,22% im Jahr 2013. Es bestand keine statisch signifikante Korrelation zwischen Untersuchungsjahr und TcTU, was sich mit dem errechneten Korrelationskoeffizienten $p=0,03$ belegen lässt. Sowohl hohe als auch niedrige TcTU-Werte waren demnach zu allen Zeitpunkten messbar. Bei einem $p=0,57$ unterscheidet sich der Korrelationskoeffizient nicht signifikant von 0.

Nun lässt sich für die untersuchte euthyreote Patientengruppe ein TcTU-Referenzbereich definieren, der den Bereich zwischen der 2,5. und 97,5. Perzentile einschließt, er liegt zwischen 0,23 % und 2,86 %.

4.2 Patientengruppe II (hyperthyreot)

4.2.1 TcTU

Für den Zeitraum von 2004-2013 konnten 535 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden. Abbildung 2 zeigt die TcTU- Werte für jedes einzelne Jahr als Boxplot, die die Mediane enthalten, als auch Whisker anhand derer die Minima und Maxima abgelesen werden können, sofern keine Ausreißer vorhanden sind, die sonst das Minimum oder Maximum darstellen würden.

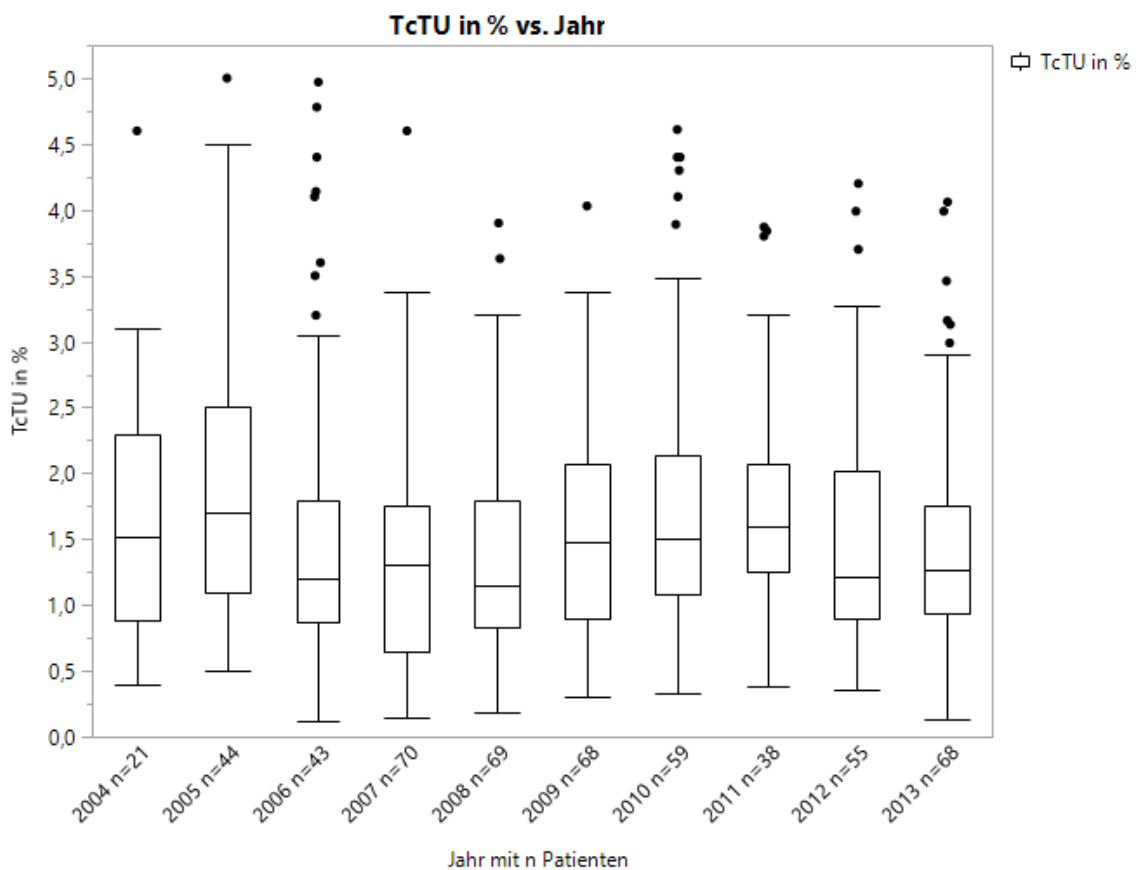


Abbildung 2: TcTU-Werte (Median und Bereich) hyperthyreoter Patienten (Gruppe II).

Die Mediane liegen im Bereich von 1,2% in den Jahren 2006/ 2008 und 1,7% im Jahr 2005. Auch hier bestand keine statisch signifikante Korrelation zwischen Untersuchungsjahr und TcTU. Es besteht bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,02 kein Zusammenhang zwischen TcTU und der Zeit. Der Korrelationskoeffizient unterscheidet sich mit einem $p=0,63$ statistisch nicht signifikant von 0.

Der für die hyperthyreote Patientengruppe ermittelte TcTU-Referenzbereich zwischen der 2,5. und 97,5. Perzentile liegt zwischen 0,35% und 4,3%.

4.3 TcTU Patientengruppe I vs. II

Nachdem sowohl für die euthyreoten als auch für die hyperthyreoten Patienten die TcTU-Werte dargestellt worden sind, bietet sich ein Vergleich der beiden Gruppen an. Der Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass die euthyreoten Patienten über den Beobachtungszeitraum deutlich niedrigere Werte aufweisen als die hyperthyreote Patientengruppe. Der Median aller Jahre zusammengekommen liegt für Gruppe I bei 1,02% und für II bei 1,4 %.

Der Median von Gruppe I unterscheidet sich signifikant von dem der Gruppe II ($p < 0,001$), wobei die TcTU-Mediane der einzelnen Jahre beider Gruppen auch große Überschneidungen aufweisen.

Tabelle 3: Jahr, Patientenanzahl, Median mit niedrigstem und höchstem Messwert für TcTU für Gruppe I und Gruppe II.

| Jahr | Anzahl untersuchter Patienten Gruppe I | Median TcTU (min.; max.) in % | Anzahl untersuchter Patienten Gruppe II | Median TcTU (min.; max.) in % |
|---------------|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
| 2004 | 27 | 0,86 (0,5; 3,1) | 21 | 1,52 (0,4; 4,6) |
| 2005 | 22 | 0,9 (0,3; 2,1) | 44 | 1,7 (0,5; 5,0) |
| 2006 | 34 | 1,05 (0,21; 3,25) | 43 | 1,2 (0,12; 4,97) |
| 2007 | 32 | 1,2 (0,14; 2,87) | 70 | 1,3 (0,14; 4,6) |
| 2008 | 23 | 1 (0,2; 3,6) | 69 | 1,2 (0,18; 3,9) |
| 2009 | 33 | 1 (0,25; 2,65) | 68 | 1,5 (0,3; 4,03) |
| 2010 | 33 | 0,95 (0,1; 3,51) | 59 | 1,5 (0,33; 4,61) |
| 2011 | 38 | 1 (0,05; 2,84) | 38 | 1,6 (0,38; 3,87) |
| 2012 | 31 | 1,1 (0,35; 2,3) | 55 | 1,21 (0,35; 4,2) |
| 2013 | 24 | 1,22 (0,3; 2,27) | 68 | 1,27 (0,13; 4,06) |
| 2004- 2013 | 297 | 1,02 (0,24; 2,85) | 535 | 1,4 (0,28; 4,38) |

4.3.1 RIU

Bei 535 Patienten der hyperthyreoten Patientengruppe ist im Zuge eines Radioiodtest der RIU gemessen worden. Abbildung 3 zeigt die RIU- Werte für jedes einzelne Jahr als Boxplot, die die Mediane enthalten, als auch Whisker anhand derer die Minima und Maxima abgelesen werden können, sofern keine Ausreißer vorhanden sind, die sonst das Minimum oder Maximum darstellen würden.

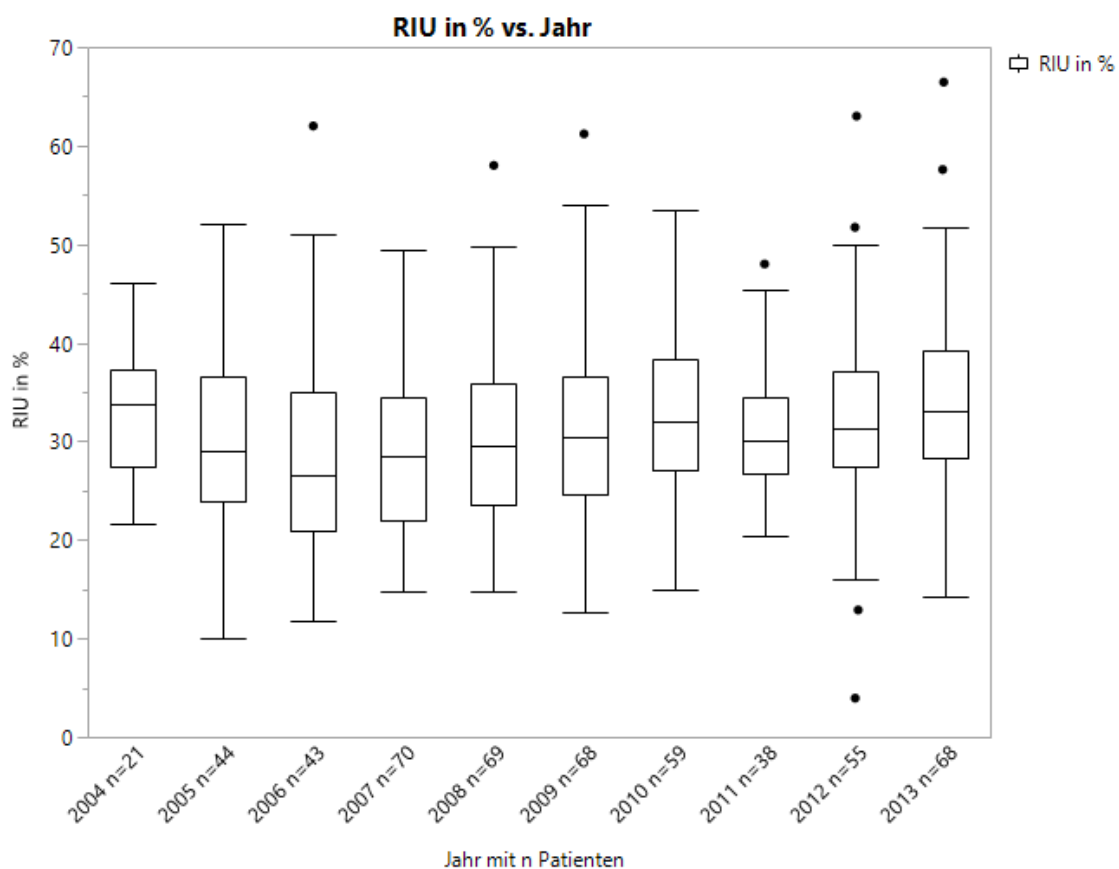


Abbildung 3: RIU-Werte (Median und Bereich) hyperthyreoter Patienten (Gruppe II).

Die Mediane der RIU-Werte zeigen keine Veränderung über die Jahre. Sie bewegen sich im Bereich von 26,52% im Jahr 2006 und 33,8% im Jahr 2004.

Bei $p=0,13$ besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen RIU und Zeit.

4.3.2 $TcTU/RIU$

In Abbildung 4 ist das Verhältnis zwischen $TcTU$ und RIU gegen die Zeit aufgetragen. Tabelle 4 enthält die zugehörigen Patientenzahlen, Mediane und Wertebereiche.

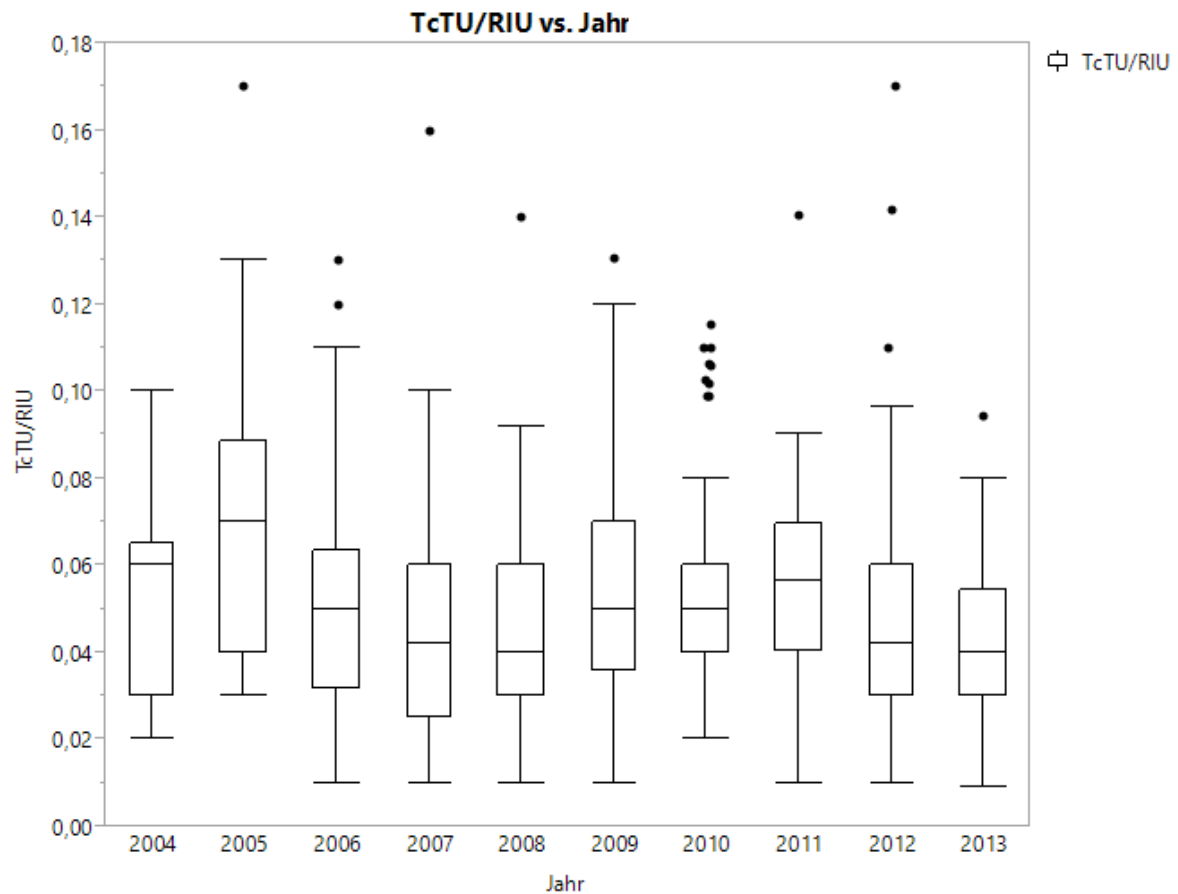


Abbildung 4: Gruppe II- Multiple Boxplots $TcTU/RIU$ vs. Jahr.

Tabelle 4: Jahr, Patientenanzahl, Median mit niedrigstem und höchstem Messwert für TcTU und RIU (Gruppe II).

| Jahr | Anzahl untersuchter Patienten | Median TcTU (min.; max.) in % | Median RIU (min.; max.) in % |
|-----------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 2004 | 21 | 1,52 (0,4; 4,6) | 33,8 (21,56; 46) |
| 2005 | 44 | 1,7 (0,5; 5,0) | 29,5 (10; 52) |
| 2006 | 43 | 1,2 (0,12; 4,97) | 26,52 (11,87; 62) |
| 2007 | 70 | 1,3 (0,14; 4,6) | 28,54 (14,8; 49,5) |
| 2008 | 69 | 1,2 (0,18; 3,9) | 29,6 (14,8; 58) |
| 2009 | 68 | 1,5 (0,3; 4,03) | 30,5 (12,7; 61,2) |
| 2010 | 59 | 1,5 (0,33; 4,61) | 32 (15; 53,54) |
| 2011 | 38 | 1,6 (0,38; 3,87) | 30 (20,4; 48) |
| 2012 | 55 | 1,21 (0,35; 4,2) | 31,29 (3,95; 63) |
| 2013 | 68 | 1,27 (0,13; 4,06) | 33,01 (14,3; 66,5) |
| 2004-2013 | 535 | 1,4 (0,28; 4,38) | 30,48 (13,9; 55,9) |

Die Mediane der Ratio TcTU/RIU befinden sich im Bereich von 0,04 in den Jahren 2007/2008/2012 und 2013 bis 0,07 im Jahr 2005. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verhältnis und der Zeit besteht bei $p=0,07$ nicht. Der Korrelationskoeffizient unterscheidet sich bei $p=0,10$ nicht signifikant von 0.

4.4 Nebenfragestellungen

Unterscheidet sich der TcTU bei Patienten mit bzw. ohne thyreostatische Therapie?

Um zu prüfen, ob und wie stark sich eine thyreostatische Therapie auf den TcTU-Wert auswirkt, wurde Gruppe II mit Gruppe III verglichen.

Die Daten wurden in Abbildung 5 als Box-Plots graphisch dargestellt. Die Graphik zeigt, dass der Median der Patientengruppe unter Thyreostase deutlich über dem Median der Patientengruppe ohne Thyreostase liegt.

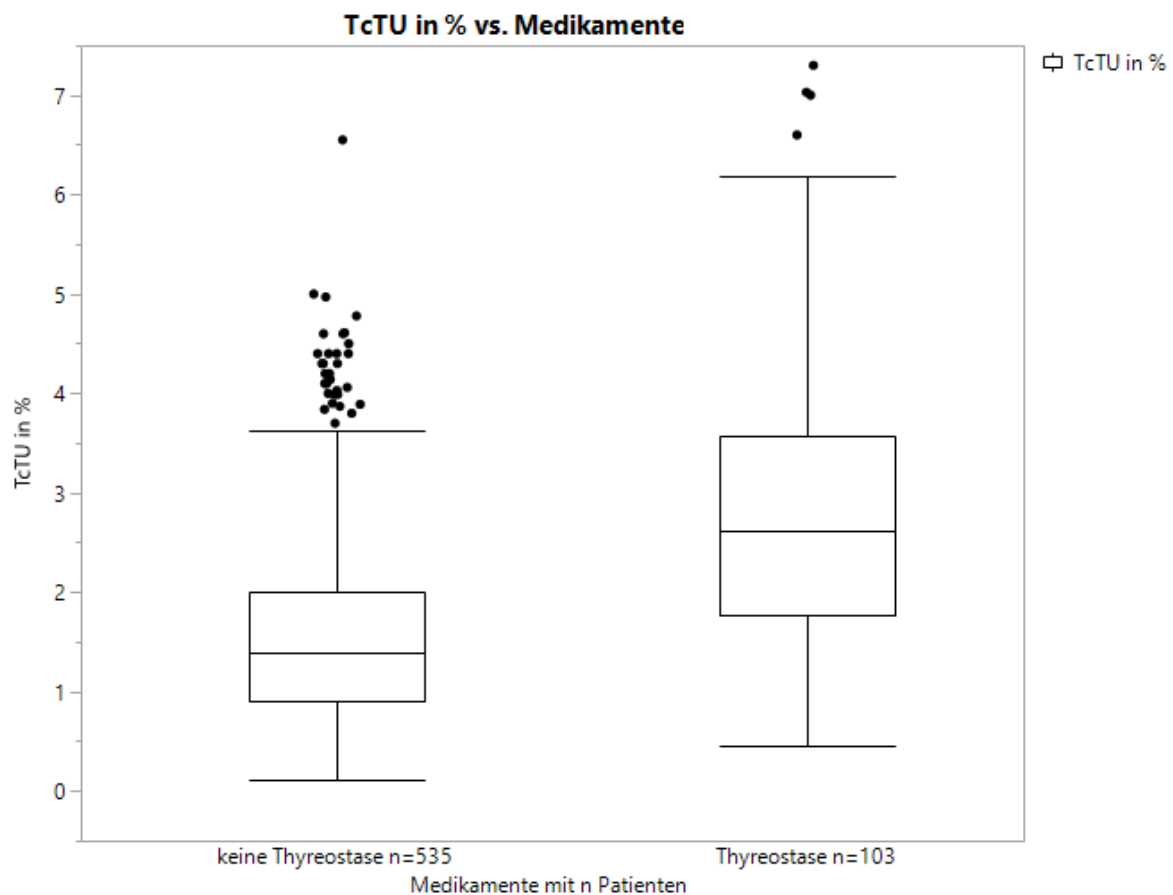


Abbildung 5: TcTU-Werte hyperthyreoter Patienten ohne bzw. mit Thyreostase (Gruppe II und III).

Der Wilcoxon-Rangsummentestes beweist, dass die Patienten mit Thyreostase einen höheren TcTU aufweisen als diejenigen ohne Thyreostase. Mit einem $p < 0,0001$ ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant. Die in diesem Kollektiv eingesetzten Thyreostatika beeinflussen den TcTU demnach und führen zu höheren Werten.

Haben Patienten mit einer UFA höhere TcTU-Werte als Patienten mit MFA?

Gruppe IIa enthielt 521 hyperthyreote Patienten, die entweder eine multifokale Autonomie oder eine unifokale Autonomie aufwiesen. In Abbildung 6 sind die TcTU-Werte der Patienten mit MFA und UFA im Vergleich in Box-Plots dargestellt. Ein Unterschied ist aus der Graphik nicht erkennbar.

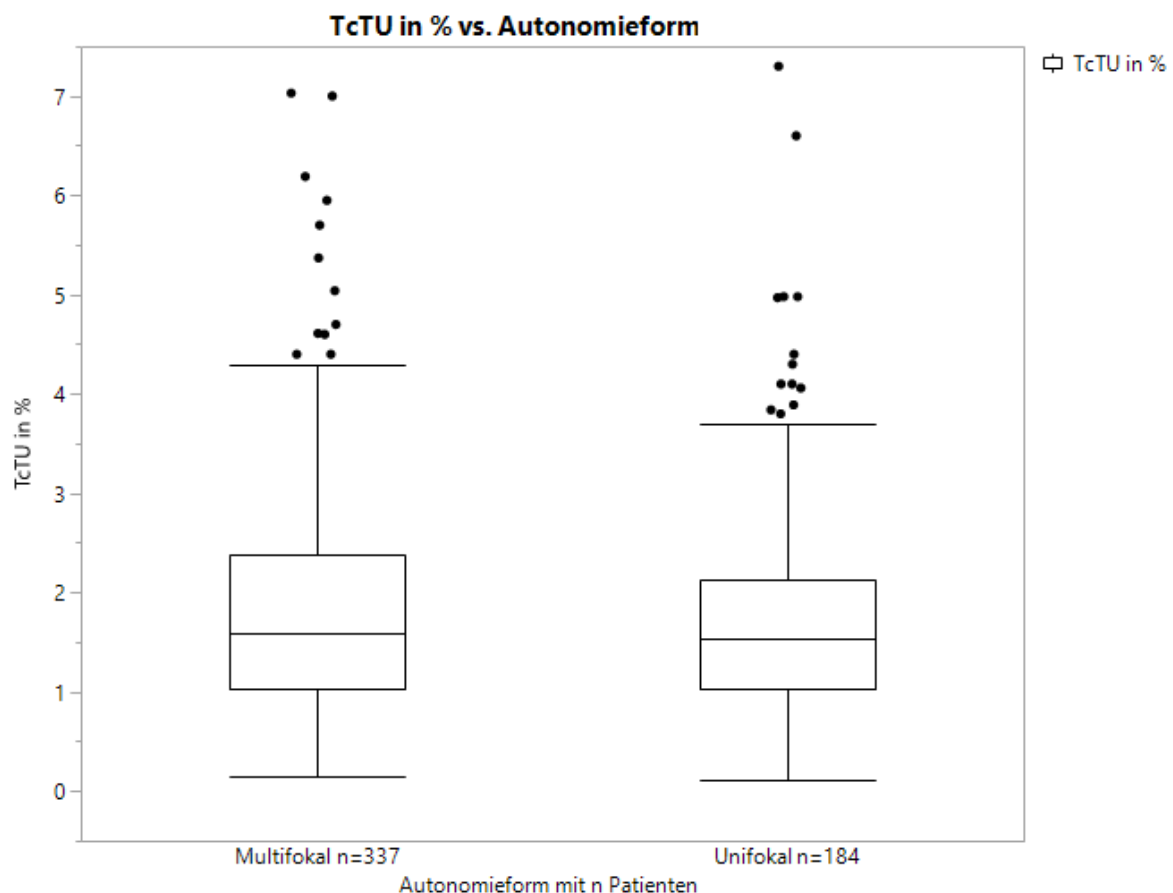


Abbildung 6: TcTU-Werte der Patienten mit multifokaler bzw. unifokaler Autonomie (Gruppe IIa).

Die TcTU Werte der Patienten mit unifokaler und multifokaler Autonomie zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dies konnte mit $p=0,34$ statistisch belegt werden. Die Annahme, dass sich die TcTU-Werte zwischen unifokalen und multifokalen Autonomien unterscheiden, ist damit abzulehnen.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Zeitraum von 2004-2013 kam es sowohl bei der euthyreoten Patientengruppe als auch bei der hyperthyreoten Patientengruppe zu keiner statistisch signifikanten Veränderung des TcTU.

Auch der RIU der hyperthyreoten Patientengruppe wies keine signifikante Veränderung über die Jahre 2004-2013 auf.

Um zu prüfen, ob sich die vermutet veränderte Iodversorgung zwar nicht auf den Iodtransport (Indikator: TcTU), wohl aber auf die Schilddrüsenhormonsynthese auswirkt (Indikator: RIU) wurde das Verhältnis TcTU/RIU untersucht.

Aber auch hier gab es über die Jahre hinweg keine signifikanten Veränderungen.

Für die hyperthyreote Patientengruppe konnten höhere TcTU-Werte im Vergleich zur euthyreoten Patientengruppe festgestellt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Einnahme thyreostatisch wirksamer Medikamente bei der hyperthyreoten Patientengruppe zu signifikant höheren TcTU-Werten geführt hat, als bei hyperthyreoten Patienten ohne Thyreostase ($p<0,0001$).

Dagegen unterschieden sich die TcTU-Werte der hyperthyreoten Patienten mit multifokaler Autonomie nicht von denen der hyperthyreoten Patienten mit einer unifokalen Autonomie ($p = 0,34$).

5 Diskussion

Aufgrund der Tatsache, dass sich die Iodversorgung in Deutschland in den 90er Jahren verbessert hat, wurde vermutet, dass es auch in den darauffolgenden Jahren zu einer weiteren Verbesserung der Iodversorgung kommen würde. [2] [29] [30] [39] [40] Als Folge davon wäre eine Abnahme des TcTU und des RIU im untersuchten Patientenkollektiv zu erwarten gewesen.

Dies ließ sich jedoch für die Gruppen I, II, IIa und III nicht bestätigen.

Zur Beantwortung der in dieser Dissertation untersuchten Fragen konnten nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die euthyreote Patientengruppe (I) insgesamt 297 Patienten herangezogen werden. Für die hyperthyreote Patientengruppe (II) konnten bezüglich des TcTU und RIU jeweils 535 Patienten ausgewertet werden. Gruppe IIa beinhaltete 521 Patienten, von denen 184 eine UFA und 337 eine MFA aufwiesen. In Gruppe III konnten 103 Patienten, welche eine schilddrüsenwirksame Medikation erhalten haben, eingeschlossen werden. Bei Durchsicht von Publikationen, die sich mit der Änderung des TcTU und RIU beschäftigt haben, stellt man fest, dass das analysierte Patientenkollektiv eine vergleichbare Größenordnung aufweist.

Gotthardt et al. untersuchten im Zeitraum von 1980 bis 2003 insgesamt 1166 Patienten mit unterschiedlichen Schilddrüsenerkrankungen, um eine mögliche Änderung des TcTU während der betrachteten 23 Jahre zu erkennen.

Happel et al. betrachteten im Zeitraum von 2009 bis 2015 insgesamt 283 Patienten, die eine uni- oder bifokale Autonomie aufwiesen, und prüften, ob es zu Veränderungen des TcTU und RIU über die Zeit gekommen war.

Eine 2009 veröffentlichte Dissertation der Universität Marburg von Juana Mira Stübinger untersuchte, ob es bei Patienten mit einer unifokalen Autonomie seit den 1980er Jahren aufgrund der verbesserten Iodversorgung zu Änderungen des TcTU und RIU gekommen war. Für den Untersuchungszeitraum von 1987 bis 2004 standen ihr TcTU-Werte von 466 Patienten zur Verfügung und für den Zeitraum von 1988 bis 2001 RIU-Ergebnisse von 301 Patienten.

5.1 TcTU

Da die Verbesserung der Iodversorgung ein langwieriger Prozess ist, der in den 1980er Jahren begann und noch in unsere heutige Zeit hineinreicht, untersuchten Gotthardt et al. 2006 [41], ob es zu Veränderungen im TcTU gekommen war. Sie konnten zeigen, dass in den letzten 25 Jahren bei allen benignen Schilddrüsenerkrankungen eine signifikante Abnahme des TcTU bis ins Jahr 2004 aufgetreten war. Happel et al. erweiterten 2016 die Daten in Anlehnung an Gotthardts Studie um die Jahre 2005-2015 und prüften, ob es im Verlauf dieser Jahre zu einer weiteren Veränderung von RIU und TcTU gekommen war. Sie konnten zeigen, dass dies bei den fokalen Schilddrüsenautonomien nicht der Fall ist. [42]

In beiden Studien wurde die Schilddrüse zuvor medikamentös supprimiert, um zu gewährleisten, dass nur die autonomen Schilddrüsenbereiche den Tracer aufnehmen. Darin unterscheiden sich die Daten von der hier vorgelegten Studie, bei der TcTU und RIU getrennt für euthyreote und hyperthyreote Patienten (d.h. ohne vorherige TSH-Suppression) geprüft wurden.

Durch die Suppression der TSH-Inkretion erreicht man, dass bei gesunden Schilddrüsenzellen, die dem negativen Feedbackmechanismus von Hypothalamus und Hypophyse unterliegen, die Aufnahme von Iod oder Iod-ähnlichen Substanzen über den NIS nahezu vollständig unterbleibt.

Außerdem ist zu erwähnen, dass Gotthardt et al., Happel et al. und Stübinger den TcTU oder RIU bezogen auf das autonome Schilddrüsenvolumen analysiert haben, welches zusätzlich sonographisch ermittelt wurde. Dieses Vorgehen kann unabhängig von der TcTU oder RIU-Bestimmung zu Fehlern bei der Bewertung des Uptakes im autonomen Gewebe (Uptake pro ml autonomes Volumen) führen. Laut Eckardt et al. [19] ist bei einer Schilddrüsen-sonographie ein untersucherabhängiger Fehler von 10-30 % anzunehmen, der sich auf die Angaben des TcTU in den vorgenannten Studien ausgewirkt haben könnte. Daher wurde der TcTU und RIU in der vorgelegten Arbeit nicht auf das autonome Schilddrüsenvolumen bezogen, sondern jeweils der TcTU bzw. RIU der gesamten Schilddrüse untersucht.

Laut Happel et al. sei es aktuell zu einer Stabilisierung der Werte für die ^{99m}Tc Speicherung in der Schilddrüse pro autonomes Volumen gekommen. Dies stimmt mit dem Ergebnis der eigenen Studie überein, da sich bezogen auf die

Gesamtschilddrüse bei den hyperthyreoten Patienten keine Veränderung des TcTU und RIU nachweisen ließ.

Die eigenen Ergebnisse zeigen zusätzlich, dass es im untersuchten Zeitraum von 2004-2013 auch zu keiner statistisch signifikanten Änderung des TcTU bei den euthyreoten Patienten gekommen ist.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Anderson et al und Moorthy et al. [43] [44]

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin werden für die Schilddrüsenszintigraphie ohne TSH-Suppression folgende Normwerte des TcTU angegeben:

Bei einer normal großen Schilddrüse und ausreichender Iodversorgung liegt der TcTU zwischen 0,5 und 2%. Je nach Ausmaß des Iodmangels können Werte von 1,5-3 % und bei einer Iodmangelstruma Werte bis 5% erreicht werden, je nach Autor wurden auch Werte bis 8% beschrieben. Niedrigere Werte treten nach Iodkontamination oder bei florider Thyreoiditis auf. [45] [46] [19]

Die Angabe dieser Bereiche kann als Anhaltspunkt dienen, die Erhebung eigener Normwerte jedoch nicht ersetzen. Im Rahmen von „good clinical practice“ sollte jede Abteilung oder jedes Labor eigene Normwerte bestimmen, da fast immer methodische Unterschiede bestehen und die untersuchten Patientenkollektive nicht gleich sind.

In der vorgelegten Auswertung lagen bei der euthyreoten Patientengruppe 95 % der TcTU-Werte im Bereich zwischen 0,38 und 2,86%. Nimmt man nun den mit 0,5 bis 2% angegebenen Normbereich aus der Literatur [45] als Maßstab, lässt sich feststellen, dass unser Referenzbereich niedrigere und höhere Werte einschließt. Verglichen mit der stetigen Verbesserung der Iodversorgung in Deutschland sollten niedrigere TcTU-Werte zugelassen werden. [39] [40] [47]

Die Mediane der TcTU-Werte bewegen sich im Bereich von 0,86-1,22% und liegen damit eher in der unteren Hälfte des in der Literatur beschriebenen Normbereichs für Deutschland. [19] [46]

95 % der hyperthyreoten Patienten mit funktioneller Autonomie wiesen TcTU-Werte im Bereich von 0,35-4,3% auf. Hier finden sich in der Literatur je nach Rahmenbedingungen bei Struma mit Autonomie TcTU-Werte bis 5% und bei Morbus Basedow TcTU-Werte bis 20 %. [46]

5.2 RIU

Der RIU zeigte über die Jahre 2004- 2013 keine statistisch signifikante Veränderung. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Happel et al. 2016. Sie stellten fest, dass es zu keiner signifikanten Veränderung des RIU pro autonomen Schilddrüsenvolumen während der Jahre 2009-2015 gekommen ist. Auch hierzu muss angemerkt werden, dass bei Betrachtung des RIU pro autonomen Volumen aufgrund der Ungenauigkeit der sonographischen Volumetrie Messfehler von 10-30 % möglich sind [19]

Huszno et al. [48] bestimmten im Zeitraum von 1998-2000 bei 167 Patienten mit einer Struma den globalen RIU mit Hilfe des 24-h-Radioiodtests. Ihre Daten verglichen sie mit Daten aus dem Jahr 1986 und konnten einen statistisch signifikanten Rückgang des RIU von 46% auf 27% feststellen.

Meller et al. [49] untersuchten 2005 bei 197 Patienten die Korrelation von Iodausscheidung im Urin und RIU. Es zeigte sich, dass Patienten mit erhöhten Iodwerten im Urin signifikant niedrigere RIU aufwiesen. In Dänemark konnten 2005 Vej-Hansen et al. [50] sowie in Schweden 2006 Milakovic et al. [51] nach Einführung der Iodprophylaxe eine Verringerung des RIU feststellen.

Johner et al. veröffentlichten 2011 Daten zur Uriniodausscheidung von 278 Kindern im Alter von 6-12 Jahren aus der Donald-Studie. Sie stellten fest, dass es im Zeitraum von 2004-2006 zu einem Plateau der Iodausscheidung im Urin gekommen und der Iodgehalt im Urin bis 2009 wieder statistisch signifikant gefallen war. [40]

Vergleicht man nun unsere RIU-Werte mit denen der Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study, so lässt sich eine ähnliche Tendenz vermuten, da von 2006-2010 die RIU Werte um 5% angestiegen sind, der Unterschied erreichte jedoch nicht statistische Signifikanz.

So wurde auch in früheren Publikationen über gleichbleibende oder sinkende RIU-Werte berichtet, die auf eine verbesserte Iodversorgung zurückgeführt wurden.

Pittman et al.[52] ermittelten 1959 bei 63 euthyreoten Patienten den RIU und verglichen ihn mit dem RIU, den sie in den Jahren 1967-68 bei 53 euthyreoten Patienten gemessen hatten. Es zeigte sich, dass die Probanden in den Jahren 1967 und 1968 deutlich niedrigere RIU-Werte aufwiesen als die Probanden aus dem Jahr 1959. Als ursächlich dafür wurde eine iodreiche Ernährung sowie eine Änderung in der Herstellung von Weißbrot angesehen, dem seit 1959 vermehrt Iod zugesetzt wird.

Hooper et al. (1977) verglichen den RIU von Patienten aus den Jahren 1970-1972 (Gruppe A) bzw. 1975-1976 (Gruppe B). Sie konnten zeigen, dass sich der RIU von Gruppe A zu Gruppe B verringert hatte und führten dies ebenfalls auf die verbesserte Iodversorgung zurück. [53]

Viele andere Autoren kamen in den USA zu ähnlichen Ergebnissen: Culp et al. 1978 [54], Keeling et al. 1972 [55], Nelson et al. 1970 [56].

1996 veröffentlichten Anderson et al. RIU-Werte aus dem Zeitraum von 1979-1994 bei insgesamt 945 Patienten. Davon wiesen 671 eine euthyreote und 274 eine hyperthyreote Stoffwechsellaage auf. Sie konnten zeigen, dass die RIU-Werte sowohl für die euthyreoten als auch für die hyperthyreoten Patienten über 16 Jahre stabil geblieben waren.

Allen diesen Studien ist gemeinsam, dass sie entweder einen Rückgang der RIU Werte aufgrund der verbesserten Iodversorgung oder aber eine Stabilisierung des RIU zeigen. Das Ergebnis hängt offensichtlich auch vom betrachteten Zeitraum ab: 80er Jahre => Abnahme der RIU, 90er Jahre => konstante Werte bzw. kein signifikanter Unterschied.

Ein entsprechendes Ergebnis erbrachte auch die vorgelegte Auswertung. Die Mediane der RIU-Werte zeigten keine signifikante Veränderung über die Jahre und bewegten sich im Bereich von 28,5 % im Jahr 2007 bis 33,01 % im Jahr 2013. In der Literatur werden RIU-Werte bei Schilddrüsenautonomie im Bereich von 20-50% angegeben. [46]

5.3 Auswirkung von Medikation und Autonomieform auf den TcTU

Wie Horn et al. 1999 beschrieben, führen thyreostatische Medikamente zu einer Erhöhung des TcTU. [17]

Diese Beobachtung konnten wir auch in der vorgelegten Studie bestätigen und lässt sich anhand der Wirkmechanismen der verschiedenen Thyreostatika erklären. Die hier untersuchten Patienten erhielten Präparate aus der Gruppe der Thionamide.

Thionamide hemmen die Schilddrüsenhormonsynthese, indem sie das Enzym, welches den Einbau von Iod in Tyrosin katalysiert, blockieren. Somit wird Iod, welches nicht zur Hormonsynthese verwendet werden konnte, renal ausgeschieden. Folglich kann mehr ^{99m}Tc -Pertechnetat über den NIS in die Thyreozyten gelangen und ein hoher TcTU-Wert gemessen werden. [57]

Der TcTU von Patienten mit unifokaler Autonomie unterschied sich vom TcTU von Patienten mit multifokaler Autonomie nicht. Die Verteilung der Autonomie ist demnach für die Höhe des TcTU nicht entscheidend, eher die Menge des autonomen Gewebes. Ob dieses nun in einem oder mehreren Knoten zu finden ist, ist irrelevant. Bezüglich des TcTU pro autonomen Volumen ist festzustellen, dass die Dichte autonomer Follikel im autonomen Gewebe unterschiedlich sein kann, so dass das sonographisch ermittelte Volumen der autonomen Gewebeareale nicht zwangsläufig das autonome Volumen darstellen muss.

Deshalb stellt der Uptake unter Suppressionsbedingungen ($\text{TSH} < 0,1$) die sinnvollste Methode dar, um die Menge des autonomen Gewebes abzuschätzen.

5.4 **Praktische Relevanz der Studie**

Warum ist es wichtig zu wissen, ob sich der TcTU- oder RIU-Wert bei Patienten im Einzugsgebiet einer Klinik über einen festgelegten Zeitraum verändert hat?

Wie unter 1.6 erläutert, hat sich die Iodversorgung in der deutschen Bevölkerung in den letzten Jahrzehnten verändert, so dass auch regional ein Unterschied in der Iodversorgung zu verzeichnen ist. [29] [39, 40, 47, 58, 59]

Dies wirkt sich auf die Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen im Rahmen der Schilddrüsenszintigraphie aus. Die gesteigerte Iodversorgung kann zu einem reduzierten TcTU führen, da ^{99m}Tc -Pertechnetat und Nahrungsjod um die Aufnahme in die Schilddrüse über den NIS konkurrieren und dieser zusätzlich durch die Iodversorgung der Schilddrüsenzellen beeinflusst wird. Aufgrund des verminderten TcTU ist die Bildqualität der Szintigraphie beeinträchtigt. Sie bleibt zwar meist beurteilbar, die Detektion funktionell aktiver Bereiche ist jedoch erschwert.

Eine Veränderung der Iodversorgung hat jedoch auch Auswirkungen auf die Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Bei der Radioiodtherapie hat der RIU einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der zu applizierenden Therapieaktivität. Fällt er, ist eine höhere Aktivität erforderlich, um eine ausreichende Aktivitätskonzentration im Zielgewebe zu erreichen. Dementsprechend kommt es zu einer höheren Dosis für die nicht-Zielorgane. Im Extremfall (nach Iodexposition) kann der RIU so weit fallen, dass vorübergehend eine Radioiodtherapie nicht mehr sinnvoll durchführbar ist.. [60]

5.5 Limitationen

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich um eine unverbundene Stichprobe. Es wurden also Parameter von verschiedenen Patienten aus dem Tübinger Raum über einen langen Zeitraum gesammelt und miteinander verglichen. Diese Art der Datensammlung schließt nicht aus, dass auch andere Faktoren einen Einfluss auf die untersuchten Parameter gehabt haben könnten. Besser wäre die Betrachtung einer bestimmten Anzahl von Patienten gewesen, an denen in regelmäßigen Abständen die gesuchten Parameter bestimmt worden wären, um so eine Änderung über ein bestimmtes Zeitintervall erkennen zu können. Dies ist im Rahmen der Routinediagnostik aus Strahlenschutzgründen jedoch nicht zulässig. Schwerpunkt dieser retrospektiven Studie war es daher zu prüfen, ob es zu Änderungen des TcTU und RIU gekommen ist, wie in anderen Publikation beschrieben wurde. Bedauerlicherweise liegen für die eingeschlossenen Patienten keine Daten über die Iodausscheidung im Urin vor, so dass als Referenz auf Ergebnisse aus der Literatur zurückgegriffen werden musste. Demnach war eine konkrete Bezugnahme auf die regionale Iodversorgung nicht möglich.

Für den TcTU liegen zum Vergleich nur Studien vor, die den TcTU auf das sonographisch ermittelte autonome Schilddrüsenvolumen beziehen, so dass über die Volumetrie eine zusätzliche Fehlerquelle vorhanden ist, die 10-30% betragen kann. [19]

Bezogen auf den RIU gilt ähnliches, wobei hier auch Studien existieren, die den Gesamt-RIU der Schilddrüse bestimmt haben.

Zur Szintigraphie ist zu sagen, dass die Messungen möglichst mit derselben Gammakamera erfolgen sollten, um eine Änderung des TcTU durch einen Gerätewechsel auszuschließen. Die vorgelegten Daten sind mit zwei verschiedenen Geräten erhoben worden, die jedoch regelmäßig auf Vergleichbarkeit ihrer Messungen kontrolliert wurden.

Auch der Zeitpunkt der Szintigraphie hat einen Einfluss auf den bestimmten TcTU. ^{99m}Tc-Pertechnetat wird von der Schilddrüse aufgenommen, jedoch nicht zur Hormonsynthese verwendet, so dass keine Retention erfolgt und die Speicherung in der Schilddrüse wieder rasch rückläufig ist. Der zu messende TcTU ist somit keine Konstante, sondern ändert sich permanent. Aus dynamischen Untersuchungen ist

bekannt, dass sich ca. 5 – 30 Minuten nach Tracerinjektion ein Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausscheidung des applizierten ^{99m}Tc -Pertechnetats einstellt. Die Leitlinie „Verfahrensanweisung für die Schilddrüsenszintigraphie“ der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin empfiehlt daher den Zeitraum von 5-30 Minuten nach Injektion für die Anfertigung der Szintigraphie, um auf diese Weise zu niedrige Werte zu verhindern und eine nur geringe Variabilität des TcTU zu gewährleisten. [14] Dennoch kann auch während dieser Zeit der TcTU eine Variation aufweisen, die zur ermittelten Gesamtvariation zwischen den verschiedenen Jahren beigetragen hat. Sie sollte bei der Beurteilung der ermittelten TcTU – Werte und bei der Festlegung von Normbereichen grundsätzlich berücksichtigt werden. Da entsprechende Daten für das untersuchte Kollektiv jedoch fehlen, war eine diesbezügliche Betrachtung im Rahmen dieser Auswertung nicht möglich.

6 Zusammenfassung

Aus mehreren Studien geht hervor, dass es in den letzten Jahrzehnten in der deutschen Bevölkerung zu einer Verbesserung der Iodversorgung gekommen ist. Die Iodversorgung unterliegt jedoch regionalen Schwankungen, so dass von ihr abhängige Parameter wie TcTU und RIU kritisch und unter Zuhilfenahme regional validierter Referenzbereiche beurteilt werden sollten.

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob sich der im Rahmen der Schilddrüsenszintigraphie ermittelte TcTU-Wert sowohl bei euthyreoten als auch bei hyperthyreoten Patienten mit funktioneller Autonomie im Zeitraum von 2004 bis 2013 statistisch signifikant verändert hat und ob resultierend daraus für die Region Tübingen ein neuer Referenzbereich definiert werden muss.

Zusätzlich sollten für denselben Zeitraum die hyperthyreoten Patienten mit funktioneller Autonomie auf eine entsprechende Veränderung des maximalen RIU hin untersucht und geprüft werden, ob das Verhältnis TcTU/ RIU konstant geblieben war.

Des Weiteren sollte für die hyperthyreote Patientengruppe geklärt werden, ob eine Thyreostase zu erhöhten TcTU-Werten führt und ob Patienten mit unifokaler funktioneller Autonomie höhere TcTU-Werte als Patienten mit multifokal funktioneller Autonomie aufweisen.

Aus insgesamt 2525 Patienten der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Tübingen wurden nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 1031 Patienten in die Auswertung einbezogen, von denen 297 eine euthyreote, 638 eine hyperthyreote Stoffwechsellage aufwiesen. 535 der hyperthyreoten Patienten erhielten im Vorfeld keine Thyreostase wohingegen bei 103 eine Thyreostase erfolgt war. Von den 535 hyperthyreoten Patienten war bei 535 der RIU bestimmt worden. 337 der 535 Patienten wiesen eine MFA und 184 eine UFA auf.

Bei 14 Patienten lag eine disseminierte Autonomie vor.

Die vorliegenden TcTU-Werte zeigten sowohl für die euthyreote als auch für die hyperthyreote Patientengruppe keine signifikante Veränderung über den Beobachtungszeitraum. Jedoch wies die euthyreote Patientengruppe (I) mit einem alle Jahre zusammenfassenden Median von 1,02 % einen signifikant niedrigeren TcTU-Wert auf als die hyperthyreote Patientengruppe mit 1,4 %.

Die bei der hyperthyreoten Patientengruppe (II) untersuchten RIU und TcTU/RIU zeigten ebenfalls keine statistisch signifikante Veränderung über die Zeit.

Thyreostatisch wirksame Medikamente führten zu einem erhöhten TcTU. Unterschiedliche TcTU-Werte aufgrund einer unifokalen oder multifokalen Autonomie konnten dagegen nicht festgestellt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Lippert, H.K.u.H.R.u.A., *Lehrbuch Anatomie*. 7 ed. (2006). München, Jena: Urban & Fischer. 633-47.
2. Meng, W. and C. Reiners, *Schilddrüsenerkrankungen*. 4. Aufl. ed. 2002, München [u.a.]: Urban & Fischer. VII, 152 S. Ill., graph. Darst.
3. WHO, *Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years*. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Bull World Health Organ, 1997. **75**(2): p. 95-7.
4. Aumüller, G., G. Aust, and A. Doll, *Duale Reihe Anatomie*. 2010: Thieme.
5. Lüllmann-Rauch, R., *Taschenlehrbuch Histologie 10 Tabellen*. 4., vollst. überarb. Aufl. ed. 2012, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XVII, 680 S.
6. Gekle, M., *Taschenlehrbuch Physiologie*. 2., überarb. Aufl. ed. 2015, Stuttgart [u.a.]: Thieme. 826 S.
7. Schmidt, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen ; mit herausnehmbaren Repetitorium*. 31., *überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Springer-Lehrbuch. 2010, Heidelberg: Springer. XXI, 979 S.
8. Pesce, L. and P. Kopp, *Iodide transport: implications for health and disease*. Int J Pediatr Endocrinol, 2014. **2014**(1): p. 8.
9. Horn, F., *Biochemie des Menschen das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 4., aktualisierte und erw. Aufl. ed. 2009, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XVIII, 643 S.
10. Welsch, U. and J. Sobotta, *Lehrbuch Histologie Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; mit 21 Tabellen ; [online Zugang + interaktive Extras]*. 2., völlig überarb. Aufl., 1. Nachdr. ed. Student consult. 2006, München [u.a.]: Elsevier Urban & Fischer. XI, 676 S.
11. Zechmann, C.M. and S.E. Haufe, *[Radiologic and nuclear medicine diagnosis and therapy of thyroid disorders. Part 1: Benign thyroid diseases]*. Radiologe, 2012. **52**(7): p. 661-76; quiz 677.

12. Grünwald, F., et al., *Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. [2. Auflage] ed. 2015, Berlin: Lehmanns Media. 133 Seiten.
13. Horn, A., H. Vosberg, and H. Wagner, *Schilddrüse konkret*. Vol. Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankheiten. 1999
14. Dietlein, M., et al., [*Procedure guideline for thyroid scintigraphy (version 3)*]. Nuklearmedizin, 2007. **46**(5): p. 203-5.
15. Mann, K., *Schilddrüse 2001: Schilddrüse und Autoimmunität. Henning-Symposium, 15. Konferenz über die Menschliche Schilddrüse*. 2002, Berlin/ Boston: De Gruyter, Inc.
16. Schott, M., *Hyperthyroidism*. Der Internist, 2013. **54**(3): p. 315-26; quiz 327.
17. Horn, A., H. Vosberg, and H. Wagner, *Schilddrüse konkret Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankheiten ; 105 Tabellen*. 2., neubearb. Aufl. ed. 1999, Stuttgart ; New York: Thieme. VIII, 178 S. Ill., graph. Darst.
18. Dietlein, M., et al., [*Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 4)*]. Nuklearmedizin, 2007. **46**(5): p. 220-3.
19. Eckardt, J., *Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin: Klinik und Messtechnik mit 54 Tabellen*. 2. ed. 2009, Stuttgart: Schattauer.
20. WHO, *Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization*. WHO/NUT94.6.
21. Meng, W., *Deutschland-ein Jodmangelgebiet*. Dtsch Arztebl 1994. **91**(A): p. 1366-1370.
22. Meng, W., et al., *Die alimentäre Jodversorgung der Bevölkerung in den neuen Bundesländern nach dem Erliegen der allgemeinen Strumaprophylaxe*. Akt Ernähr-Med, 1994. **19**: p. 18-24.
23. Reiners, C., et al., *Schilddrüse 1997 Iod und Schilddrüse ; wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie unter Beteiligung der Chirurgischen*

- Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, CAEK, der Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der Sektion Angewandte Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. 1998, Berlin ; New York: *de* Gruyter. XIV, 446 S. graph. Darst., Kt.
24. Meng, W. and A. Schindler, *[Nutritional iodine supply in Germany. Results of preventive measures]*. Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 1997. **91**(8): p. 751-6.
 25. Anke, M., M. Glei, and C. Rother, *Die Versorgung Erwachsener Deutschlands mit Jod, Selen, Zink beziehungsweise Vanadium und mögliche Interaktionen dieser Elemente mit dem Jodstoffwechsel. In: Bauch, K. eds.: Aktuelle Aspekte des Jodmangels und Jodüberschusses*. 2000, Berlin, New York: Blackwell Wissenschaftsverlag.
 26. Hesse, V., *Jodprophylaxe bei Kindern*. 1997, Berlin, Wien: Blackwell-Wissenschaftsverlag.
 27. Arbeitskreis, J., www.jodmangel.de.
 28. Roth, C., et al., *[The iodine supply of newborns. Comparison of iodine absorption and iodine excretion of mother and child]*. Dtsch Med Wochenschr, 2001. **126**(12): p. 321-5.
 29. Meng, W., et al., *[Renal iodine excretion by students in East Germany. A prospective study 1989 to 1996]*. Med Klin (Munich), 1998. **93**(6): p. 347-51.
 30. Schindler, A., K. Spieker, and W. Meng, *Jodurie und Schilddrüsenvolumen Jugendlicher in Nord-Ostdeutschland 1989-1998. In: Seibel MJ, Weinheimer B, Ziegler R, eds.: Die Schilddrüse und ihre Beziehung zum Organismus* 2000, Berlin, New York: De Gruyter.
 31. Remer, T., et al., *Longitudinal examination of 24-h urinary iodine excretion in schoolchildren as a sensitive, hydration status-independent research tool for studying iodine status*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2006. **83**(3): p. 639-646.

32. Johner, S.A., A.L.B. Günther, and T. Remer, *Current trends of 24-h urinary iodine excretion in German schoolchildren and the importance of iodised salt in processed foods*. British Journal of Nutrition, 2011. **106**(11): p. 1749-1756.
33. Buyken, A.E., et al., *The DONALD cohort*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2012. **55**(6): p. 875-884.
34. Bundesministeriums, f.E.u.L., *Jodversorgung in Deutschland: Ergebnisse des aktuellen Jodmonitoring*: <http://bit.ly/bmel-jodstudie>.
35. Andersson, M., V. Karumbunathan, and M.B. Zimmermann, *Global Iodine Status in 2011 and Trends over the Past Decade*. The Journal of Nutrition, 2012. **142**(4): p. 744-750.
36. Rowe, P., *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten*. Vol. 1. 2012, Weinheim: Wiley-VCH. 287.
37. Hüsler, J., *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte*. Vol. 5. 2010, Bern: Huber. 382.
38. Webinger, J., *Wie schreibe ich eine Doktorarbeit?* 2014, Berlin: Springer. 128.
39. Remer, T., et al., *Longitudinal examination of 24-h urinary iodine excretion in schoolchildren as a sensitive, hydration status-independent research tool for studying iodine status*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(3): p. 639-46.
40. Johner, S.A., A.L. Gunther, and T. Remer, *Current trends of 24-h urinary iodine excretion in German schoolchildren and the importance of iodised salt in processed foods*. Br J Nutr, 2011. **106**(11): p. 1749-56.
41. Gotthardt, M., et al., *Decrease of (99m)Tc-uptake in autonomous thyroid tissue in Germany since the 1970s. Clinical implications for radioiodine therapy*. Nuklearmedizin, 2006. **45**(3): p. 122-5.
42. Happel, C., et al., *[131I and 99mTc-Uptake in focal thyroid autonomies. Development in Germany since the 1980s]*. Nuklearmedizin, 2016. **55**(6): p. 236-241.

43. Anderson, B.G. and R.A. Powsner, *Stability of values for thyroid radioiodine uptake*. J Nucl Med, 1996. **37**(5): p. 805-6.
44. Moorthy, D., et al., *Radioiodine kinetics and thyroid function following the universal salt iodization policy*. Natl Med J India, 2001. **14**(2): p. 71-4.
45. Dietlein, M., et al., *[Guideline for in vivo- and in vitro procedures for thyroid diseases (version 2)]*. Nuklearmedizin, 2003. **42**(3): p. 109-15.
46. Schicha, H., O. Schober, and M. Dietlein, *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung* 2013, Stuttgart: Schattauer. 193-207.
47. Andersson, M., V. Karumbunathan, and M.B. Zimmermann, *Global iodine status in 2011 and trends over the past decade*. J Nutr, 2012. **142**(4): p. 744-50.
48. Huszno, B., et al., *The impact of iodine prophylaxis on thyroid 131-iodine uptake in the region of Krakow, Poland*. J Endocrinol Invest, 2003. **26**(2 Suppl): p. 7-10.
49. Meller, B., et al., *[Reduced radioiodine uptake at increased iodine intake and 131I-induced release of "cold" iodine stored in the thyroid]*. Nuklearmedizin, 2005. **44**(4): p. 137-42.
50. Vej-Hansen, A. and B. Nygaard, *[Iodine uptake and the effect of radioiodine treatment--status after the addition of iodine to salt]*. Ugeskr Laeger, 2005. **167**(39): p. 3684-7.
51. Milakovic, M., et al., *Effect of lifelong iodine supplementation on thyroid 131-I uptake: a decrease in uptake in euthyroid but not hyperthyroid individuals compared to observations 50 years ago*. Eur J Clin Nutr, 2006. **60**(2): p. 210-3.
52. Pittman, J.A., Jr., G.E. Dailey, 3rd, and R.J. Beschi, *Changing normal values for thyroidal radioiodine uptake*. N Engl J Med, 1969. **280**(26): p. 1431-4.
53. Hooper, P.L. and R.H. Caplan, *Thyroid uptake of radioactive iodine in hyperthyroidism*. JAMA, 1977. **238**(5): p. 411-3.

54. Culp, W.C. and W.T. Huskison, *Changing normal values for thyroid uptake of radioactive iodine*. South Med J, 1978. **71**(6): p. 674-6.
55. Keeling, D.H. and E.S. Williams, *Changes in the normal range of thyroidal radioiodine uptake*. J Clin Pathol, 1972. **25**(10): p. 863-6.
56. Nelson, J.C., A. Renschler, and J.W. Dowswell, *The normal thyroidal uptake of iodine*. Northwest Med, 1970. **69**(6): p. 11-4.
57. Karow, T., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 18. Aufl. ed. 2010, Pulheim: Karow.
58. Zimmermann, M., *Iodine Deficiency and Excess in Children: Worldwide Status in 2013*. Endocrine Practice, 2013. **19**(5): p. 839-846.
59. Buyken, A.E., et al., *[The DONALD cohort. An updated overview on 25 years of research based on the Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed study]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(6-7): p. 875-84.
60. Dietlein, M., et al., *[Procedure guideline for radioiodine test (Version 3)]*. Nuklearmedizin, 2007. **46**(5): p. 198-202.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Dissertation entstand unter Betreuung von Prof. Dr. Roland Bares in der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung der radiologischen Universitätsklinik Tübingen.

Prof. Bares war Themengeber und unterstützte mich mit seinen Überlegungen und Denkanstößen bei der Konzipierung der Studie maßgeblich. Sowohl persönlich als auch über Mail oder Telefon stand Prof. Bares mir bei Rückfragen zeitnah zur Verfügung und steuerte Korrekturen und Verbesserungsvorschläge zum Manuskript der Dissertation bei.

Die Datenerhebung erfolgte eigenständig basierend auf den zur Verfügung stehenden Patientendaten aus der Datenbank der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen.

Nach Beratung durch Frau Dipl.-Statistikerin Aline Naumann vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen wurde die statistische Auswertung von mir selbst durchgeführt.

Ich, Constantin Stellbaum, versichere, das Manuskript selbstständig verfasst und alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche gekennzeichnet zu haben.

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: TcTU-Werte (Median und Bereich) euthyreoter Patienten (Gruppe I). | 25 |
| Abbildung 2: TcTU-Werte (Median und Bereich) hyperthyreoter Patienten (Gruppe II). | 27 |
| Abbildung 3: RIU-Werte (Median und Bereich) hyperthyreoter Patienten (Gruppe II). | 30 |
| Abbildung 4: Gruppe II- Multiple Boxplots TcTU/RIU vs. Jahr. | 31 |
| Abbildung 5: TcTU-Werte hyperthyreoter Patienten ohne bzw. mit Thyreostase (Gruppe II und III)..... | 33 |
| Abbildung 6: TcTU-Werte der Patienten mit multifokaler bzw. unifokaler Autonomie (Gruppe IIa). | 34 |

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Für die Auswertung erfasste Parameter mit Erklärung. | 20 |
| Tabelle 2 : Kurzübersicht über die Gruppen. | 21 |
| Tabelle 3: Jahr, Patientenzahl, Median mit niedrigstem und höchstem Messwert für TcTU für Gruppe I und Gruppe II. | 29 |
| Tabelle 4: Jahr, Patientenzahl, Median mit niedrigstem und höchstem Messwert für TcTU und RIU (Gruppe II). | 32 |

11 Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares für die Überlassung des Themas danken. Besonders die von ihm entgegengebrachte Geduld und Ausdauer haben die Fertigstellung dieser Dissertation erst ermöglicht.

Herr Prof. Bares hatte stets Zeit für mich gefunden, sei es persönlich oder via Mail oder Telefon. Bedanken möchte ich mich außerdem für seine Denkanstöße, Verbesserungsvorschläge und die zahlreichen Ideen.

Auch für seine warmen Worte in persönlich schweren Stunden möchte ich herzlich danken.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Herrn Martin Böckle für seine Hilfsbereitschaft. Er führte mich in die Nutzung der Unisoftware ein und stand bei IT- Fragen jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite. Ohne seine fröhliche und offene Art wäre die Erhebung der Daten viel beschwerlicher verlaufen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dipl. Statistikerin Aline Naumann vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die statistische Beratung bedanken. Sie verstand es mir statistische Sachverhalte anschaulich zu erklären.

Weiter möchte ich meiner lieben Frau Louisa danken, die mich in meinen Bemühungen zu promovieren von Anfang an unterstützt hat und ebenso meinen beiden lieben Töchtern Lilly und Mathilda, die geduldig bis zur Fertigstellung der Dissertation zeitweise auf ihren Papa verzichten mussten.

Zum Schluss gilt mein großer Dank meinen Eltern, die mir das Zahnmedizinstudium und damit die Möglichkeit zur Promotion erst ermöglicht haben. Ebenso meinen Geschwistern und Freunden danke ich, sie allesamt standen mir mental zur Seite und tragen einen erheblichen Anteil zur Fertigstellung der Dissertation bei.